

Aus dem Physiologischen Institut der
Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

Das ADH-Wasser-Äquivalent unter verschiedenen
Ausgangsbedingungen an der wachen Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Peter Vogel
aus Neuruppin

1970

Aus dem Physiologischen Institut der
Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

Das ADH-Wasser-Äquivalent unter verschiedenen
Ausgangsbedingungen an der wachen Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Peter Vogel
aus Neuruppin

Ehemaliger Dekan: Professor Dr. med. Herbert Lax

Referent: Professor Dr. med. Franz-Josef Haberich

1. Korreferent: Professor Dr. med. Klaus Hierholzer

2. Korreferent: Professor Dr. med. Otto Gauer



Gedruckt mit Genehmigung der ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 4. 9. 1970

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Methodik
3. Kritik der Methodik
4. Ergebnisse
 - 4.1. Ergebnisse an normal ernährten Tieren
 - 4.1.1. Vorbemerkung zu Latenzzeit, Form und Dauer der antidiuretischen Reaktion
 - 4.1.2. Dosis-Wirkungskurve bei verschiedenen Ausgangsdiuresen
 - 4.1.3. Die Bedeutung des Verhältnisses von Wasserausfuhr- zu Einfuhr rate
 - 4.1.4. Das Verhalten der Elektrolyte während der Ausgangsdiurese und ihre Bedeutung für das ADH-Wasser-Äquivalent
 - 4.1.5. Die Elektrolytveränderungen unter der antidiuretischen Phase und ihre Bedeutung für das ADH-Wasser-Äquivalent
 - 4.2. Diätetische Sonderbedingungen
 - 4.2.1. Natrium-arm ernährte Tiere
 - 4.2.2. Natrium-reich ernährte Tiere
 - 4.3. Versuche unter einer Aldosteron-Infusion
 - 4.4. Versuche mit einer ADH-Infusion
5. Diskussion
 - 5.1. Zur Frage der Berechtigung des ADH-Wasser-Äquivalent-Begriffes
 - 5.2. Die Bedeutung des extrazellulären Raumes
 - 5.3. Die Elektrolytveränderungen und das Aldosteron
 - 5.4. Wirkungsunterschiede zwischen der Gabe von ADH als Stoßinjektion und als Infusion
6. Zusammenfassung
7. Literaturverzeichnis
8. Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Die Anregung zu dieser Arbeit ging von den Ergebnissen von GAUER und TATA (1966) an der alkoholnarkotisierten Ratte aus. Die alkoholnarkotisierte Ratte retiniert nach diesen Autoren 4 - 5 ml Wasser bei einer Dosis von 1 μ E Vasopressin. Die Reaktion auf die ADH-Gabe hat stöchiometrischen Charakter, d. h. das Volumendefizit bleibt konstant, unabhängig von der Ausgangshöhe der Diurese (ADH-Wasser-Äquivalent).

Es soll in dieser Arbeit geprüft werden, wie weit sich die Befunde und der Begriff des ADH-Wasser-Äquivalents auch auf das wache Tier übertragen lassen. Das wache Tier, das sich im Vollbesitz seiner regulatorischen Fähigkeiten befindet, sollte der letzte Prüfstein physiologischer Aussagen sein trotz der erschwerten Methodik und der stärkeren äußeren Beeinflußbarkeit der Tiere. Man muß dafür aber größere Streuungen der Ergebnisse in Kauf nehmen. Auf Bedenken gegen die Ratte und insbesondere die wache Ratte als Testtier für ADH hat BUCHBORN (1955) hingewiesen. Zu der stärkeren äußeren Beeinflußbarkeit des wachen Tieres sei bemerkt, daß u. a. TATA und BUZALKOW (1966) zeigen konnten, daß die ADH-Freisetzung auf Schmerzreize auch durch die Alkoholnarkose nicht unterdrückt werden kann.

Schon bald nach Beginn der Experimente zeigte sich, daß die Empfindlichkeit der Niere gegenüber exogenem ADH auch beim gleichen Tier beträchtlich variieren kann. Diese bemerkenswerte Tatsache, nämlich, daß der Zustand des Wasserhaushaltes nicht allein durch die Konzentrationen bestimmter Hormone beschrieben werden kann, sondern daß auch noch die Niere mit ihrer offensichtlich variablen Empfindlichkeit für hormonale Reize in Rechnung gestellt werden muß, war der Ausgangspunkt, diesen Dingen weiter nachzugehen. Das Vorgehen bei diesen Experimenten war zunächst völlig "voraussetzungslos", d. h. es wurden ADH-Wasser-Äquivalente an einem Versuchsgut ermittelt, das den zufälligen physiologischen Schwankungen unterworfen war, damit man

dann mit Hilfe statistischer Methoden den Einfluß verschiedener Faktoren wie Ausgangsdiurese, Hydrierungsrate, Natriumausscheidung usw. bei eben diesem physiologischen Versuchsgut studieren konnte. Sodann wurde untersucht, wie sich die ADH-Empfindlichkeit der Niere unter gezielten Maßnahmen ändert, z. B. durch Variation des Na^+ -Gehaltes der Nahrung innerhalb physiologischer Grenzen (s. hierzu z. B. WITTE und Mitarb., 1961) oder durch Aldosteron-Infusionen (SCHMITT, 1967). Die Untersuchungen sollten schließlich Aufschluß darüber geben, wie eng der etwas ungenaue Ausdruck "Hydrierungszustand" mit einer bestimmten ADH-Sekretionsrate verknüpft werden kann, denn die ADH-Konzentration im Blut allein erscheint ungeeignet, einen bestimmten Hydrierungszustand zu beschreiben, wie bereits Befunde von AZIZ (1969) zeigen.

2. Methodik

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 54 weiblichen Albinoratten vom Stamm Sprague-Dawley durchgeführt. Die Gewichte lagen zwischen 170 und 280 g.

Der prinzipielle Ablauf der Versuche gestaltete sich wie folgt:

Den Tieren wurde zunächst ein Dauerkatheter in das Duodenum und einer in die Vena cava inferior implantiert, um später, wenn sich die Tiere erholt hatten (jedoch mindestens 2 Tage nach der Operation), am wachen, nicht narkotisierten Tiere arbeiten zu können.

a) Operation

Es handelt sich hierbei um die von AZIZ, HABERICH und NOWACKI (1964) angegebene Methode. Die Tiere werden einer Äthernarkose unterzogen. Nach Laparatomie sucht man zunächst den Magen auf und sticht etwa 0,5 cm proximal vom Pylorus ein Loch, durch das ein 20 cm langer PVC-Schlauch (Fa. BRAUN, MELSUNGEN, 0,5 x 1,00 mm) 1,5 cm weit ins Duodenum vorgeschoben wird. Dieser Katheter wird dadurch in seiner Lage fixiert, daß man ihn mit einer Manschette versieht und ihn hinter dieser mittels eines Luftknotens an der Magenwand befestigt. Er wird dann - ebenso wie später der Cava-Katheter - möglichst weit oben und nahe der Wirbelsäule nach dorsal herausgeführt und dann mit einer Kappe verschlossen.

Der Cava-Katheter besteht ebenfalls aus einem 20 cm langen PVC-Schlauch (P_2 0,5 x 1,00 mm), der vorn ein abgesägtes Kanülenrohr entsprechend Injektionsnadel Record Nr. 12 trägt. Dieses wird durch eine zusätzliche Manschette gehalten, welche weiterhin den Zweck erfüllt, den Katheter nach seiner Befestigung vor dem Herausrutschen aus dem Gefäß zu bewahren. Unterhalb der Leber präpariert man die Vena cava inf. frei, unterschlingt sie mit einem Seidenfaden und setzt einen Knoten über das Gefäß, wobei darauf zu achten ist, daß das Gefäßlumen nicht eingeengt wird. Nachdem der Katheter eingestochen wor-

den ist, wird er durch einen zweiten Knoten auf dem Gefäß fixiert. Nach Naht der Laparatomie wird das Tier mit einem Heftpflasterverband versehen. Postoperativ erhalten die Tiere eine einmalige prophylaktische Gabe eines Breitbandantibiotikums.

b) Haltung der Tiere zwischen Operation und Versuch

Die Tiere werden bei 20 °C Raumtemperatur gehalten und mit Standardfutter der Fa. ALTROMIN sowie mit Wasser ad libitum ernährt. Um den Natriumbestand der Tiere zu verändern, bekommen einige statt Wasser eine 0,7 %ige Kochsalz-Lösung zu trinken. Andere Tiere werden Na⁺-arm ernährt. Diese Tiere erhalten über 14 Tage eine Na⁺-arme Spezialdiät der Fa. ALTROMIN, die etwa 20 μ val Na⁺/g Futter gegenüber 52 μ val Na⁺/g der Standarddiät enthält. Die Käfige werden täglich gereinigt, um die Tiere von etwaigen fremden Natriumquellen fernzuhalten.

c) Versuchsablauf

Am Versuchstag wird den Tieren in einem kurzen Ätherrausch ein Blasenkatheter bekannter Abmessungen gelegt. Anschließend kommen die Tiere für die Dauer des Versuches in eine ihrer Größe angepaßte Kunststoffröhre. Die Tiere sind einige Minuten nach der Katheterisierung wieder vollständig wach. Dennoch wartet man 1 - 2 Stunden (je nach Dauer des Rausches), um evtl. Narkoseeffekte abklingen zu lassen (AMES und van DYKE, 1952), und beginnt dann die enterale Hydrierung mittels einer Infusion von aqua dest. über den Duodenalkatheter. Die Infusion erfolgt über mehrere Stunden mit einer Pumpe der Fa. BRAUN - MELSUNGEN bei verschiedenen Infusionsraten (im allgemeinen 6, 9 oder 12 ml/h). Wenn die Tiere eine konstante Diurese erlangt haben (im allgemeinen nach ca. einer Stunde) kann mit dem eigentlichen Versuch begonnen werden. Der Blasen-katheter wird mit einem photoelektrischen Tropfenzähler verbunden. Dieser dient zur Diureseregistrierung, indem er den Impuls für ei-

nen Ordinatenschreiber eines Rußkymographions gibt. Die Rückstellung des Ordinatenschreibers erfolgt minütlich. Bei bekannter Tropfengröße (15,5 μ l oder 22 μ l) läßt sich die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Urinmenge berechnen. Das ADH wird über den Cava-Katheter mit Hilfe kleiner aufsetzbarer PVC-Schläuche injiziert. Die Lösung wird so verdünnt, daß die gewünschte Menge an ADH in 10, 20 oder 40 μ l gelöst ist. Wegen des Totraumes des Katheters wird dann jeweils 0,15 ml einer 0,9 %igen NaCl-Lösung nachgespritzt, ein Volumen, das, wie in Vorversuchen geklärt wurde, keinen Effekt auf die Diurese hat. Hierin besteht Übereinstimmung mit MORAN et al. (1964) und VORHERR (1968). Es wird ADH gegeben als Stoß in Mengen zwischen 15,75 und 1008 μ E. In einigen Versuchen wird ADH als Infusion verabfolgt mit 12,5 und 25 μ E/min und verschiedenen Infusionszeiten, um unterschiedliche Abbauvorgänge studieren zu können.

Da sich ADH relativ schnell zersetzt, wird an jedem Versuchstag eine neue Verdünnung angesetzt und die Stammlösung (geöffnete Ampulle) im Kühlschrank bei + 2 °C aufbewahrt. Die Proben für die Verdünnung werden aus der Ampulle möglichst steril entnommen. Nach höchstens 10 Tagen wird eine neue Ampulle geöffnet. Sollte das ADH nicht in das Gefäß gekommen sein, weil der Katheter nicht richtig liegt, so kann man dies an einem stark verzögerten Einsetzen des Effektes erkennen. Außerdem wird bei der Sektion der Tiere auf die Lage des Katheters geachtet.

Bei dem verabfolgten ADH handelt es sich um ein sorgfältig standardisiertes und gereinigtes Rinderhyphophysen-Präparat (Arginin-Vasopressin) der Fa. HOECHST. Sämtliche Versuche werden mit einem Präparat der gleichen Herstellungsserie durchgeführt. Das Präparat ist eigens für das Physiologische Institut der F. U. Berlin angefertigt und im Handel nicht erhältlich. +)

+) Ich möchte der Fa. HOECHST an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Präparates danken.

Pro Versuch werden im allgemeinen drei Urinproben gesammelt und auf ihren Gehalt an Natrium und Kalium sowie auf ihre Gesamtosmolalität hin untersucht. Die Elektrolyte werden flammenphotometrisch bestimmt (Photometer Modell EPPENDORF, Fa. NETHELER & HINZ), die Osmolalität mittels eines elektronischen Gefrierpunktsosmometers (Fa. Dr. KNAUER, BERLIN). Die erste Probe wird in der Vorperiode gesammelt über 10 Minuten bei konstanter Diurese, die zweite über die Dauer der antidiuretischen Phase und die dritte während einer Nachperiode von 10 Minuten. Wegen des Totraums des Blasenkatheters wird das Auffangen des Urins entsprechend zeitlich versetzt gegenüber dem Urinfluß, um so zur Errechnung der ausgeschiedenen Menge an Natrium und Kalium pro Minute bzw. der ausgeschiedenen osmotischen Substanz pro Minute die Urinvolumina mit den analogen Konzentrationen multiplizieren zu können.

5 Ratten erhalten in 16 Versuchen über die Vena cava eine Dauerinfusion von Aldosteron in Höhe von $500 \mu\text{g/h}$. Die erste ADH-Injektion erfolgt frühestens 90 Minuten nach Beginn der Aldosteron-Infusion.

d) Auswertungsverfahren des ADH-Erfolges

In Anlehnung an GAUER und TATA (1966) wird das Volumen-Defizit der antidiuretischen Phase als Maß der Wirkung benutzt. Es wird hierbei bestimmt, wieviel Urin im Vergleich zur konstanten Kontrolldiurese von mindestens 10 min. Dauer nach einer Gabe von ADH bis zum erneuten Erreichen der Kontrolldiurese weniger geflossen ist. Wenn man dieses weniger geflossene Urinvolumen (in μl) durch die applizierte ADH-Dosis (in μE) dividiert, so erhält man das ADH-Wasseräquivalent, nämlich die pro μE weniger geflossene Urinmenge in μl . ($\mu\text{l}/\mu\text{E}$).

Abb. 1 zeigt eine schematische Darstellung der Versuchsmethodik.

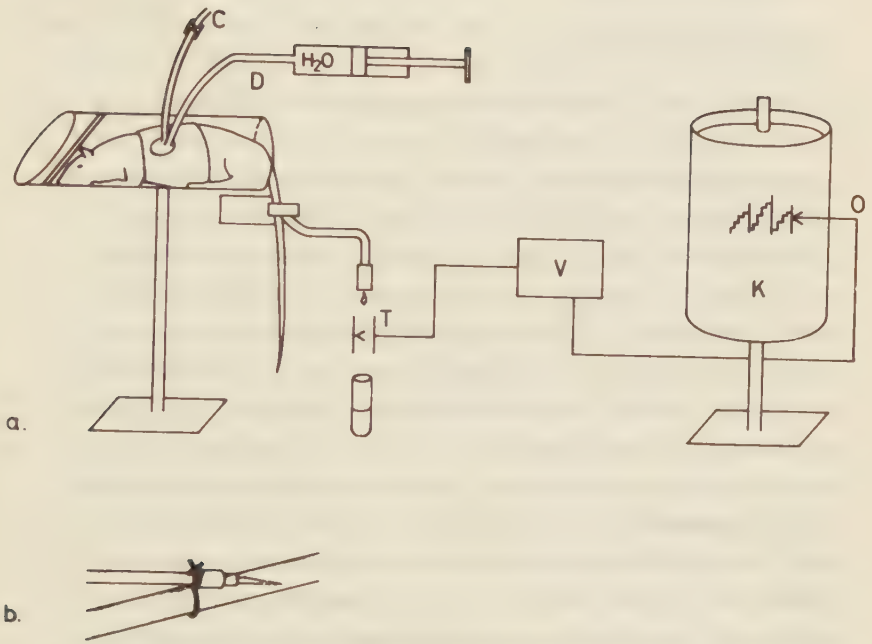


Abb. 1 Schematische Darstellung der Versuchsmethodik

a) Versuchsstand

- C: Katheter in der Vena cava inf.
- D: Duodenalkatheter mit Infusionspumpe
- T: Tropfenzähler für den aus dem Blasenkathe-
ter kommenden Urin
- V: Verstärker
- O: Ordinatenschreiber
- K: Rußkymographion

b) Lage des Katheters im Gefäß

3. Kritik der Methodik

a. Urinflußbestimmung

Da die Größe eines Tropfens u. a. von seiner Oberflächenspannung abhängt und damit von der Konzentration der in der tropfenden Lösung enthaltenen Substanzen, ändert sich die Tropfengröße auch unter dem Versuch. Da der dadurch entstehende Fehler relativ zur Genauigkeit, die man von einer biologischen Bestimmungsmethode zu erwarten hat, gering ist, wird von einer Korrektur abgesehen. Eine Möglichkeit zur Verfälschung der Ergebnisse besteht in den relativ seltenen Blasenkontraktionen. Diese treten hin und wieder auf, wenn der Katheter die Blase nicht völlig aufspannt, so daß diese sich dann mühelos kontrahieren und somit auf einmal eine größere Urinportion entleeren kann. Da dieses Ereignis im Kurvenbild deutlich erkennbar ist, kann man solche Versuche leicht aussondern. Durch die Rückstellung des Ordinatenschreibers besitzt das System eine refraktäre Phase, in der ein gefallener Tropfen nicht gezählt wird. Daher wird außerdem ein elektrischer Impulzzähler verwandt. Dadurch werden die Versuche genauer und die Auswertung vereinfacht. Die Kurve ist somit nur eine optische Kontrolle.

b. Enterale Resorption und Konstanz des Hydrierungszustandes

Die enterale Hydrierung wurde gewählt, da man auf diese Weise den physiologischen Weg geht und somit nicht die Leber in ihrer Bedeutung für den Wasserhaushalt übergeht (HABERICH et al. 1965 u. f.).

Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß man ohne Zufuhr von Elektrolyten infundieren kann. Dafür erhält man allerdings einen neuen Parameter, von dem der Hydrierungszustand abhängt, nämlich die sicherlich variable enterale Resorption. Über die Frage, wie weit diese u. a. durch ADH verändert werden kann, besteht in der Literatur keine einhellige Meinung (Übersicht bei WISEMANN, 1964). Die Ursache hierfür dürfte darin zu suchen sein, daß ADH sowohl auf die

Darmepithelien als auch auf das Gefäßsystem wirkt. Verschiedene Dosierungen und auch die Art und Reinheit des verabfolgten ADH könnten die beiden Erfolgssysteme unterschiedlich beeinflussen. DENNHARDT und HABERICH (1969) fanden, daß ADH an der wachen Ratte zu einer Herabsetzung der enteralen Wasserresorption führt. Dennoch wird man bei den vorliegenden Versuchen mit der Abhängigkeit von der enteralen Resorption keinen wesentlichen Unsicherheitsfaktor eingegangen sein, da die maximale Resorptionsrate nicht überschritten wird (BRUNNER et al. 1958), und man fast nie eine Diarrhoe zu sehen bekommt. Ferner spricht dagegen, daß manche Tiere trotz hoher ADH-Gabe in der Lage sind, mehr Wasser auszuschcheiden als sie infundiert bekommen. Die Infusion läuft während der antidiuretischen Phasen weiter, dadurch verändert man zwar den Hydrierungszustand unter dem Versuch, hat aber gegenüber einem feed-back Mechanismus, bei dem der Hydrierungszustand genau konstant gehalten wird, den Vorteil, daß man an der gleichen Ratte den Einfluß verschieden starker Hydrierungen auf das ADH-Wasser-Äquivalent studieren kann. Weiterhin hat sich in Vorversuchen gezeigt, daß bei der wachen Ratte die Urinsekretionsrhythmik, die auch ohne feed-back vorhanden ist, (HARIG, 1967), durch einen solchen Mechanismus noch verstärkt wird.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse an normal ernährten Tieren

4.1.1. Vorbemerkung zu Latenzzeit, Form und Dauer der antidiuretischen Reaktion

Die Latenzzeit zwischen Stoßinjektion und Sichtbarwerden der Wirkung beträgt zwischen einer $3/4$ min und etwa 2 min. Sie hängt ab von der Ausgangsdiurese, d.h. bei hoher Ausgangsdiurese zeigt sich die Wirkung schneller. Die Form der antidiuretischen Phase ist in allen Dosisbereichen dadurch gekennzeichnet, daß die Diurese schnell bis zu einem Minimum absinkt, langsam wieder ansteigt und im allgemeinen, bevor sie die alte Höhe wieder erreicht, ein Plateau bildet.

Bei gleich großem Volumendefizit ist die Dauer der antidiuretischen Phase umso kleiner, je höher die Ausgangsdiurese und umgekehrt, doch zeigen die Versuche, bei denen das Volumendefizit deutlich unter der Norm liegt, eine Abweichung von dieser Gesetzmäßigkeit, die darin besteht, daß sie relativ "zu lange" dauern. Bei den geringen Dosierungen (bis $63 \mu\text{E}$) erfolgt die Variation des Volumendefizits vorwiegend über die Volumenänderung pro Zeiteinheit, bei den hohen Dosierungen (504 und $1008 \mu\text{E}$) wird das Volumendefizit vorwiegend über die Zeitdauer variiert. Wenn eine ADH-Dosis nämlich zu einer sofortigen maximalen Antidiurese (etwa 1 Tropfen/2 min) führt, so bewirkt eine größere Dosis praktisch nur eine Verlängerung der Dauer dieser maximalen Antidiurese. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß man sich bei einem solchen Dosisbereich im abgeknickten (Sättigungs-) Bereich der Dosis-Wirkungskurve befindet, wie im folgenden Absatz näher ausgeführt wird.

4.1.2. Dosis-Wirkungskurve bei verschiedenen Ausgangsdiuresen

Abb. 2 zeigt den Verlauf der Dosis-Wirkungskurve in Abhängigkeit von der Kontrolldiurese. Sie ist eine schematische Zusammenfassung

der Ergebnisse an normal ernährten Ratten. Nach einem annähernd linearen Bereich bis etwa 126 μE knickt die Kurve desto eher ab, je geringer die Ausgangsdiurese ist, d. h. um eine lineare Beziehung (und somit stöchiometrisches Verhalten) zwischen der rückresorbierten freien Wassermenge und der ADH-Dosis bis zu einem Maximum von 126 μE zu garantieren, muß die Ausgangsdiurese mindestens 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ betragen. Bei einer Ausgangsdiurese von etwa 200 $\mu\text{l}/\text{min}$ kann die Beziehung bis zu einer Dosis von 250 μE linear sein. Die Steigung, also das Vasopressin-Wasser-Äquivalent, beträgt im linearen Bereich etwa 10 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$. Im abgeknickten Bereich, also bei höherer Dosierung, wird das Äquivalent kleiner als 10 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$. Die Kurven für die einzelnen Ausgangsdiuresen laufen jedoch nur dann die ersten Teilstrecken gemeinsam, wenn die Diurese etwa der Hydrierungsrate entspricht, Wasserausfuhr und -einfuhr einander die Waage halten.

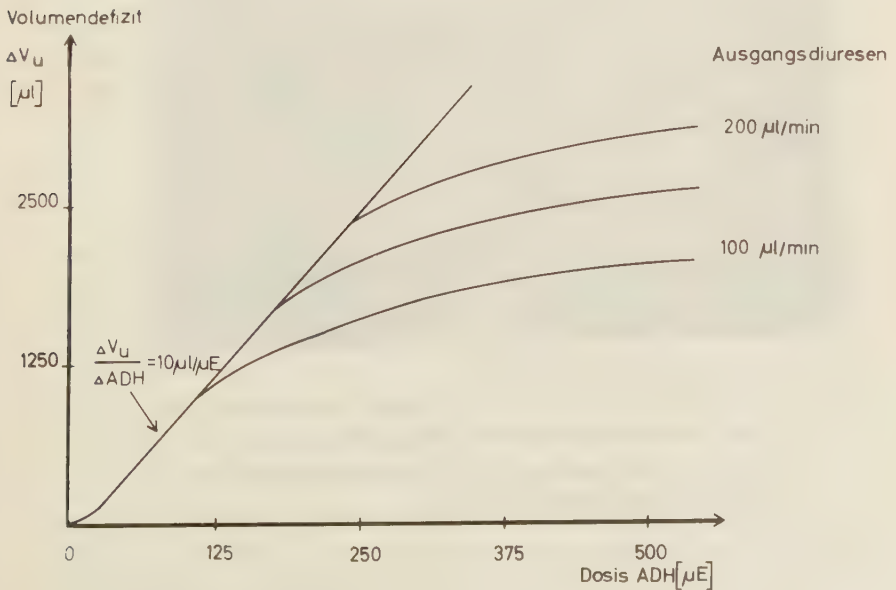


Abb. 2 Dosis-Wirkungskurve

Abb. 3 zeigt verschiedene Originalregistrierungen.

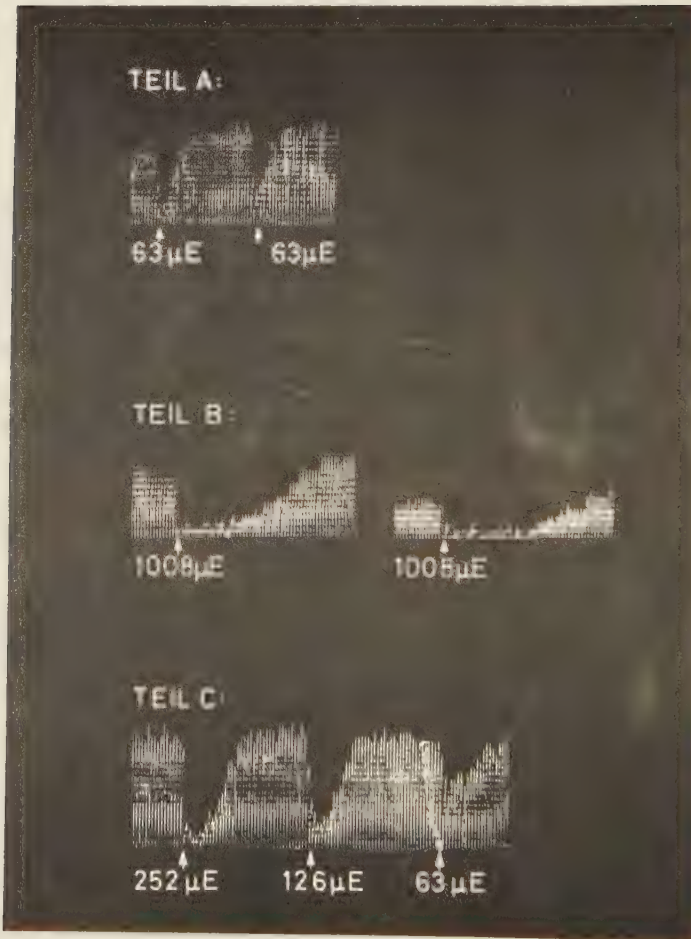


Abb. 3 Originalregistrierungen.

1 Impuls entspricht einem Tropfen, die Rückstellung des Ordinatenschreibers erfolgt minütlich.

Nähere Erläuterungen zu den einzelnen Teilen der Abbildung erfolgen im Text.

- A: Beispiel aus dem linearen Bereich: Bei den Ausgangsdiuresen 183 und 220 $\mu\text{l}/\text{min}$ sind die Volumendefizite für 63 μE ADH etwa gleich groß (745 μl ; 750 μl).
- B: Effekt von 1008 μE ADH bei Diuresen von 244 $\mu\text{l}/\text{min}$ (Infusion 12 ml/h) und bei 125 $\mu\text{l}/\text{min}$ (Infusion 6 ml/h). Volumendefizite: 4110 μl ; 2640 μl .
- C: Effekt der Injektion von 252, 126 und 63 μE ADH bei Ausgangsdiuresen von 200, 274 und 252 $\mu\text{l}/\text{min}$. Linearer Anstieg des Volumendefizites bei 63 - 126 $\mu\text{l}/\text{min}$ (1130 μl gegen 2200 μl). Bei 252 μE wird der lineare Bereich verlassen; Volumendefizit = 2840 statt erwartet: 4400 μl . Die Ausgangsdiurese von 200 $\mu\text{l}/\text{min}$ reicht nicht aus, um bis zu dieser Dosis (252 μE ADH) lineare Dosis-Wirkungsverhältnisse zu gewährleisten.

4.1.3. Die Bedeutung des Verhältnisses von Wasserausfuhr- zu Wassereinfuhrrate

Bei einigen Versuchen fiel auf, daß bei genau gleicher Ausgangsdiurese sich unterschiedliche ADH-Empfindlichkeiten zeigten in Abhängigkeit von der Infusionsrate. Bei überschießender Diurese (Verhältnis von Volumen-Ausfuhr zu Volumen-Einfuhr größer als 1; im folgenden als A/E abgekürzt) steigt das Äquivalent, im umgekehrten Fall hingegen fällt es. (Kurzfristige Änderungen des A/E wie in Abb. 3 A führen anscheinend nicht zu einer Änderung des Wasseräquivalentes.) Abb. 4 geht von diesem Befund aus. Sie zeigt die Abhängigkeit des Vasopressin-Wasser-Äquivalentes von der Ausgangsdiurese in zwei verschiedenen Dosierungsbereichen, wobei als Parameter die Hydrierungsrate erscheint. Bei 504 μE (re. Seite der Abb.) erkennt man, daß das Äquivalent bei gleich großer Ausgangsdiurese umso kleiner ist, je höher die Infusionsrate. Betrachtet man die Verhältnisse unter der Bedingung, daß A/E = 1 ist - die offenen Kreise symbolisieren diese Punkte an den Kurven -, so sieht man, daß bei 504 μE auch unter dieser Bedingung das Äquivalent mit der Ausgangsdiurese steigt.

Bei $63 \mu\text{E}$ (li. Seite der Abb.) erkennt man ebenfalls, daß bei gleicher Ausgangsdiurese und höherer Infusionsrate die Äquivalente niedriger sind. Eine genauere Betrachtung ergibt: Bei einer Infusionsrate von 12 ml/h ($= 200 \mu\text{l/min}$) kann bei $A/E = 1$ (Ausgangsdiurese $= 200 \mu\text{l/min}$) das Wasseräquivalent $3 - 11 \mu\text{l}/\mu\text{E}$ betragen. Ist die Ausgangsdiurese jedoch $< 200 \mu\text{l/min}$ bei gleicher Infusionsrate ($A/E < 1$), so treten zunehmend kleine Äquivalente auf. Umgekehrt kann das Äquivalent über $20 \mu\text{l}/\mu\text{E}$ ansteigen, wenn $A/E > 1$ ist. Auffallend ist die größere Streuung. Offensichtlich können sich bei geringerer Dosierung andere auf die Diurese Einfluß nehmende Faktoren stärker auswirken. Ein Anstieg des Äquivalentes unter der Bedingung $A/E = 1$ läßt sich hier nicht feststellen (s. auch Tab. 1). Im unteren Diuresebereich (unter $150 \mu\text{l/min}$) ist weiterhin zu berücksichtigen, daß experimentelle Schwierigkeiten auftreten. Die endogene ADH-Freisetzung ist noch nicht vollständig unterdrückt. Die Fehler machen sich dann bei den kleineren Dosierungen bemerkbar, fallen bei den höheren jedoch nicht ins Gewicht.

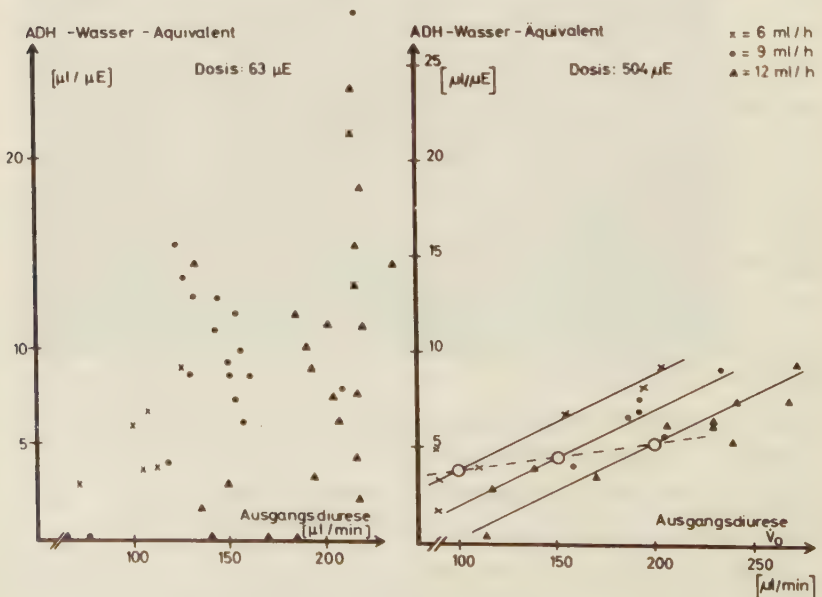


Abb. 4 Abhängigkeit des ADH-Wasser-Äquivalentes von Ausgangsdiurese und Infusionsrate bei $63 \mu\text{E}$ und $504 \mu\text{E}$.

T a b e l l e 1

<u>Infusionsrate: 6 ml/h</u>					
Dosis (µl)	A	B	C	D	E
31,5	+10,05	<u>±</u> 1,89	+0,481	+0,0936	5
63	+ 5,0	<u>±</u> 1,84	+0,697	+0,0907	6
126	+ 7,82	<u>±</u> 5,2	+0,78	+0,112	3
252	-	-	-	-	-
504	+ 3,85	<u>±</u> 0,8	+0,95	+0,05	7
1008	+ 2,98	<u>±</u> 0,42	+0,95	+0,024	5
<u>Infusionsrate: 9 ml/h</u>					
31,5	+ 9,2	<u>±</u> 5,3	+0,341	+0,126	13
63	+11,6	<u>±</u> 8,25	+0,728	+0,179	19
126	+10,75	<u>±</u> 5,16	+0,38	+0,083	4
252	+ 6,0	<u>±</u> 3,5	+0,78	+0,097	12
504	+ 4,53	<u>±</u> 1,23	+0,81	+0,056	8
1008	-	-	-	-	-
<u>Infusionsrate: 12 ml/h</u>					
31,5	+ 7,65	<u>±</u> 6,8	+0,57	+0,099	9
63	+ 9,82	<u>±</u> 7,3	+0,38	+0,079	26
126	+10,3	<u>±</u> 5,16	+0,58	+0,086	15
252	+ 7,05	<u>±</u> 2,86	+0,62	+0,042	21
504	+ 5,35	<u>±</u> 1,9	+0,76	+0,035	27
1008	+ 3,72	<u>±</u> 1,0	+0,63	+0,019	21

A: Interpoliertes ADH-Wasser-Äquivalent bei A/E = 1 (µl/µE)

B: Standardabweichung der Regressionsgeraden (µl/µE)

C: Korrelationskoeffizient

D: Steigung der Geraden (min/µE)

E: Zahl der Versuche

Tab. 1 enthält die Daten zu den Regressionsgeraden bei normal ernährten Tieren (entsprechend dem Beispiel der Abb. 4). Die Korrelationskoeffizienten für die jeweiligen Regressionsgeraden fallen mit steigender Infusionsrate. Vielleicht spielen hier Einflüsse eine Rolle, die nicht mit dem Mechanismus einer reinen Wasserdiurese zu tun haben.

Die Streuungen sind auf Grund der interindividuellen Unterschiede recht groß, betrachtet man jedoch nur die Äquivalente bei einer ausgewogenen Wasserbilanz (A/E = 0,9 - 1,1) und bei geringen Unterschieden in der

Na^+ - und gesamtosmotischen Ausscheidung ($\text{Na}^+ + 0,2 \mu\text{val/min}$; $\text{Osm} + 2 \mu\text{osm/min}$), so ergibt sich auf Grund von 33 Versuchen ein Mittelwert von $11 \mu\text{l}/\mu\text{E}$ mit einer Streuung von $\pm 3,36 \mu\text{l}/\mu\text{E}$ bei Infusionen von 9 und 12 ml/h. Es wurden hierbei Dosierungen von $31,5 \mu\text{E}$, $63 \mu\text{E}$ und $126 \mu\text{E}$ herangezogen, da sich bei Versuchen an jeweils der gleichen Ratte gezeigt hatte, daß die Äquivalente etwa gleich groß sind. Außerdem ließ sich auch interindividuell kein Unterschied sichern.

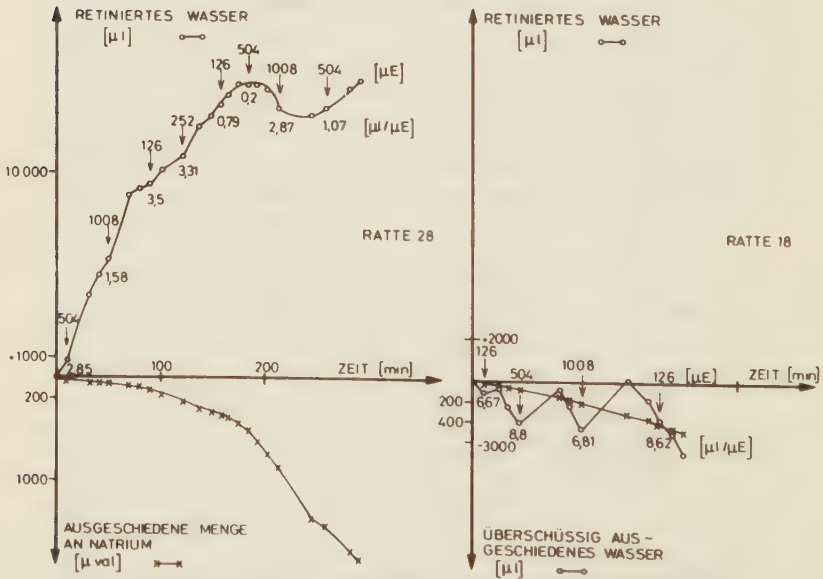


Abb. 5 Zwei Beispiele unterschiedlichen Ausscheidungsverhaltens

Abszisse: Zeit (min)

Ordinate: Retiniertes bzw. überschüssig ausgeschiedenes Wasser (μl) und ausgeschiedene Menge an Natrium (μval)

Die Zahlen oberhalb der Kurven (mit Pfeil) geben die applizierte ADH-Menge (μE) an, die unterhalb gesetzten Zahlen zeigen das erreichte ADH-Wasser-Äquivalent (μl/μE).

Abb. 5 demonstriert zwei extrem unterschiedliche Beispiele von Ausscheidungsverhalten bei gleicher Infusionsrate. Die Ratte 28 retiniert in 300 min etwa 14 ml Wasser. Die Äquivalente sind deutlich erniedrigt. Es zeigt sich weiterhin, daß trotz der hypotonen Hyperhydratation die Natriumausscheidung pro Zeiteinheit stark zunimmt, wahrscheinlich auf Grund der Volumenexpansion. Die Ratte 18 hat nach 190 min ihren Wassergehalt um etwa 4 ml herabgesetzt. Die ADH-Äquivalente sind hoch und insbesondere bei 504 und 1008 extrem erhöht.

4. 1. 4. Das Verhalten der Elektrolyte während der Ausgangsdiurese und ihre Bedeutung für das ADH-Wasser-Äquivalent

In Abb. 6 ist für alle normal ernährten Tiere die Natriumausscheidung in der Vorperiode gegen die Ausgangsdiurese aufgetragen. Die Streuung in den Na-Werten nimmt mit steigender Ausgangsdiurese offensichtlich exponentiell zu. Dies muß berücksichtigt werden bei der Beurteilung der Na-Ausscheidung in der Vorperiode in ihrer Bedeutung für die Größe des ADH-Wasser-Äquivalents. Nur wenn die Na-Ausscheidung deutlich über der bei einer bestimmten Ausgangsdiurese zu erwartenden Höhe liegt, wird das Äquivalent kleiner. Bei den als Kreuzen dargestellten Versuchen ist das Äquivalent geringer als ein Drittel der Norm.

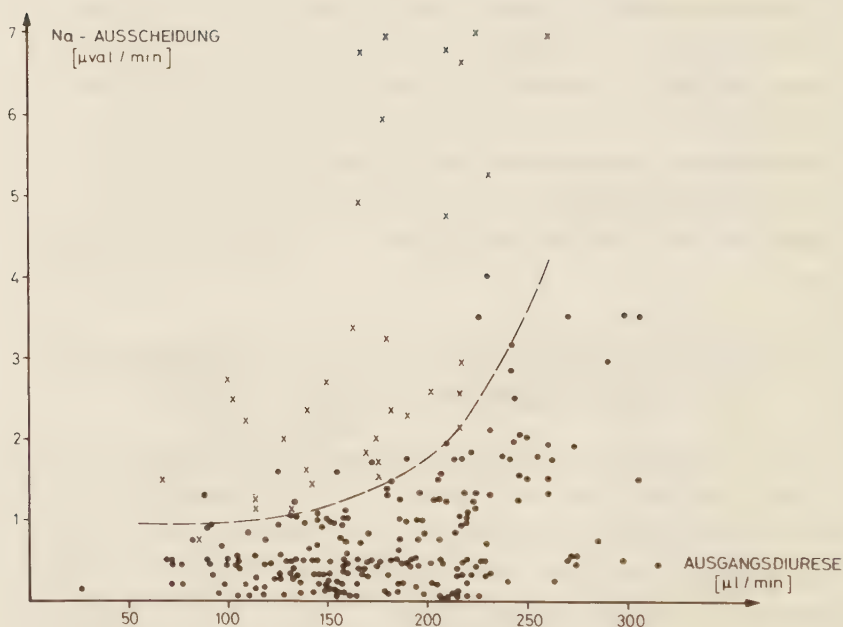


Abb. 6 Abhängigkeit der Na^+ -Ausscheidung von der Ausgangsdiurese

Die Punkte symbolisieren Versuche, bei denen das ADH-Wasser-Äquivalent etwa der Norm entspricht.

Die Kreuze stellen die Versuche dar, bei denen das ADH-Wasser-Äquivalent deutlich unter der Norm liegt (geringer als ein Drittel des erwarteten Wertes).

Im Verhalten der osmotischen Ausscheidung in der Vorperiode konnte folgende Beobachtung gemacht werden, die in Tab. 2 dargestellt ist. Bei gleicher Ausgangsdiurese ist die osmotische Ausscheidung umso geringer, je höher die Infusionsrate ist. Die Na-Ausscheidung läuft mit diesem Phänomen nicht parallel; sie hat eher eine (nicht signifikante) gegenläufige Tendenz.

T a b e l l e 2

Infusionsrate (ml/h)	Osmotische Ausscheidung ($\mu\text{osm/min}$) bei Ausgangsdiurese ($\mu\text{l/min}$)					
	75 - 125	N	125 - 175	N	175 - 225	N
6	12,5	21	13,2	4	8,0	2
9	12,1	7	12,3	25	16,3	9
12	9,83	13	11,5	31	14,95	56
Statistische Bemerkungen: ^{x)}	6 ml/h gegen 12 ml/h $p < 0,01$		9 ml/h gegen 12 ml/h $p < 0,01$		nicht mehr gesichert	

^{x)} Da die Verteilung der Werte, die zu der Infusionsrate gehören, die im Bereich der Ausgangsdiurese liegen, eine andere ist als die bei anderen Infusionsraten, wurde der verteilungsunabhängige WILCOXON-Test zur statistischen Prüfung herangezogen und auf die Berechnung der Standardabweichung verzichtet.

4. 1. 5. Die Elektrolytveränderungen unter der antidiuretischen Phase und ihre Bedeutung für das ADH-Wasser-Äquivalent

Das Verhalten der Elektrolyte unter der Antidiurese variiert beträchtlich. Eine Abhängigkeit der Elektrolytausscheidung von der applizierten ADH-Dosis läßt sich im untersuchten Bereich nicht nachweisen.

Anhand der Regressionsgeraden (Tab. 1) wurde jeder experimentell gewonnene Wert eines ADH-Wasser-Äquivalents daraufhin geprüft, ob er innerhalb, über oder unter der 1 σ -Grenze liegt. (Hierbei wurden also Ausgangsdiurese, Infusionsrate und Dosis berücksichtigt.)

Tabelle 3 zeigt das Ergebnis.

T a b e l l e 3

	Äquivalent zu klein (unter -1σ)	Äquivalent normal (innerhalb $\pm 1\sigma$)	Äquivalent zu groß (unter $+1\sigma$)
Änderung der osmotischen Ausscheidung ($\mu\text{osm}/\text{min}$)	+ 3,52	- 0,67	- 3,09
Standardabweichung Δ ($\mu\text{osm}/\text{min}$)	$\pm$ 8,14	$\pm$ 2,89	$\pm$ 3,47
Zahl der Versuche N (sowohl für Osmolalität und Na ⁺)	36	110	26
Änderung der Na ⁺ -Ausscheidung	+ 1,545	+ 0,079	- 0,305
Standardabweichung Δ ($\mu\text{val Na}^+/\text{min}$)	$\pm$ 2,86	$\pm$ 0,465	$\pm$ 0,43
Änderung der Nicht-NaCl- Ausscheidung	+ 0,43	- 0,828	- 2,48

Man sieht, daß bei den zu kleinen Äquivalenten die Na-Ausscheidung stark zugenommen hat, bei den "normalen" leicht zunimmt und bei den zu großen abfällt. Für die osmotische Ausscheidung ergibt sich ein ähnliches Bild. Berücksichtigt man weiterhin die nicht-NaCl-Osmolalität (errechnet aus $\text{Osm} - 2 \times \text{Na}$), so zeigt sich, daß offensichtlich die Na-Ausscheidung unter der Antidiurese für die Höhe des Äquivalents von wesentlicher Bedeutung ist. Das Verhalten der osmotischen Ausscheidung erklärt sich aus dem Verhalten der Na-Ausscheidung unter Berücksichtigung dessen, daß mit geringer werdendem Harnfluß unter dem Versuch (also besonders bei steigendem Äquivalent) die nicht-NaCl-Ausscheidung (annäherungsweise der Harnstoff-Ausscheidung gleichzusetzen) deutlich fällt. Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen ließen sich sowohl für Na wie auch Osm statistisch sichern ($p < 0,005$!).

Das Verhalten der Elektrolyte in den Nachperioden ist schwierig zu erfassen. Die Veränderungen unter der antidiuretischen Phase können in der Nachperiode in der gleichen Richtung weitergehen, abgeschwächt,

aufgehoben oder überkompensiert sein. Beziehungen zur Höhe des Äquivalents ließen sich nicht aufdecken. Sie scheinen von Parametern abhängig zu sein, die sich bei der verwendeten Versuchsmethode nicht eruieren ließen.

4.2 Diätetische Sonderbedingungen

4.2.1. Natrium-arm ernährte Tiere

Die Na^+ -arm ernährten Tiere zeigen eine Zunahme ihrer ADH-Empfindlichkeit, die sich erst ausgeprägt bei Dosierungen über 252 μE zeigt (s. Abb. 7). Die Dosis-Wirkungskurve ist prinzipiell die gleiche wie bei den normal ernährten Tieren, nur knickt sie erst später ab. Auch die Abhängigkeit vom A/E-Quotienten läßt sich analog nachweisen. Die entsprechenden Regressionsgeraden verlaufen steiler. Unter der antidiuretischen Phase findet sich häufiger eine Abnahme der Na^+ -Ausscheidung gegenüber den normal ernährten Tieren (s. Tab. 5).

4.2.2. Natrium-reich ernährte Tiere

Die Na^+ -reich ernährten Tiere zeigen eine Empfindlichkeitsabnahme gegenüber ADH. Sie ist im unteren Dosisbereich am ausgeprägtesten. Die Dosis-Wirkungskurve läuft von Beginn an flacher und nach rechts verschoben. Die Abhängigkeit vom A/E-Quotienten läßt sich ebenfalls analog nachweisen.

Macht man mit einem Na^+ -reich ernährten Tier an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Versuche, so hat die Empfindlichkeit am zweiten Tag trotz weiterhin Na^+ -reicher Diät zugenommen auf Grund des aus-schwemmenden Effektes der Wasserbelastung des ersten Tages, die Empfindlichkeit ist aber noch nicht wieder so hoch, wie sie das Tier unter normaler Diät gezeigt hat.

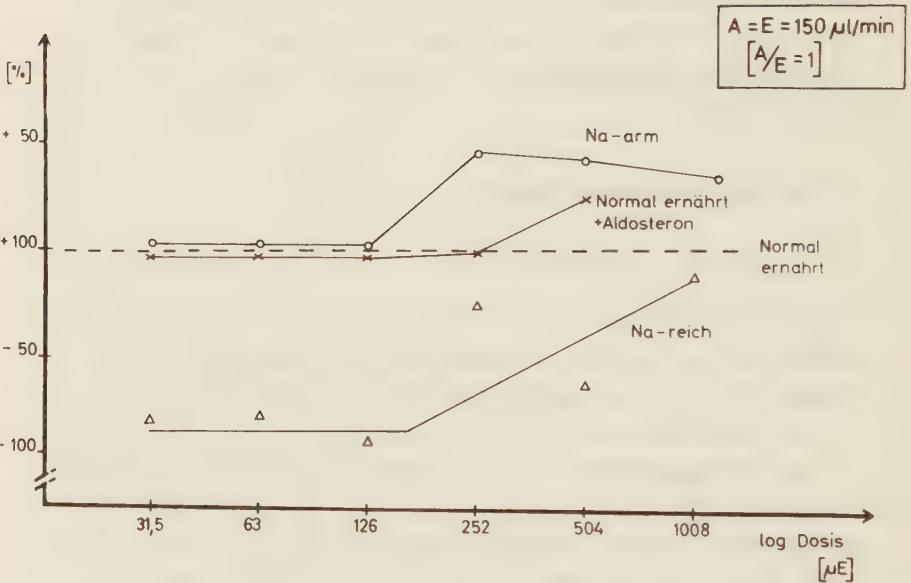


Abb. 7 Die ADH-Empfindlichkeit in Abhängigkeit von den gewählten Versuchsmodifikationen und der applizierten Dosis

Abszisse: log Dosis (μE ADH)

Ordinate: Prozentuale Veränderung des ADH-Wasser-Äquivalents gegenüber den Ergebnissen an normal ernährten Tieren (durchbrochene Linie)

Abb. 7 stellt eine zusammenfassende graphische Darstellung der untersuchten Versuchsmodifikationen dar und bezieht sich somit auf die §§ 4. 2. 1, 4. 2. 2 und 4. 3. Sie zeigt die relative ADH-Empfindlichkeit von normal ernährten Ratten, normal ernährten Tieren mit einer Dauerinfusion von $500 \mu\text{g Aldosteron/h}$, Na^+ -arm und Na^+ -reich ernährten Tieren am Beispiel einer Wasserinfusion von 9 ml/h . Aufgetragen sind nur die Werte bei A/E in der Kontrollperiode = 1. Auf der Ordinate sind die Werte der normal ernährten Tiere gleich 100 % gesetzt, die diätetisch bzw. Aldosteron bedingten Variationen als prozentuale Veränderung aufgetragen.

4.2.3. Versuche unter einer Aldosteron-Infusion

Unter einer Aldosteron-Infusion zeigt sich eine Empfindlichkeitszunahme nur bei einer Dosis von 504 μ E. Der Befund wäre somit ähnlich dem der Na^+ -arm ernährten Tiere. Der Na^+/K^+ -Quotient fiel regelmäßig unter der Infusion ab, kam jedoch in Anbetracht der hohen Ausgangsdiuresen nicht immer bis unter eins. Auffällig war das folgende Verhalten nach der Applikation von ADH. Die Natrium-Ausscheidung unter der antidiuretischen Phase stieg mit einer Ausnahme immer an. Die gesamt-osmotische Ausscheidung dagegen fiel im allgemeinen ab. Die Veränderung der Na^+ -Ausscheidung soll durch Tab. 4 verdeutlicht werden.

T a b e l l e 4

	A	B	C
	Na^+ -arm ernährt	Normal ernährt aber Äquivalent über der Norm	Normal ernährt und Aldosteron-Infusion
$\Delta \text{Na}^+ (\mu\text{val/min})$	- 0,198	-0,05	+ 0,72
$\sigma (\mu\text{val/min})$	$\pm 0,426$	$\pm 0,328$	$\pm 0,148$
N	9	5	5

statistische Bemerkungen: Gruppe A gegen Gruppe B: $p < 0,15$
 Gruppe B gegen Gruppe C: $p < 0,05$
 Gruppe C gegen Gruppe A: $p < 0,001$

Es wurden drei kleine Versuchsgruppen miteinander verglichen, deren ADH-Wasser-Äquivalente etwa gleich groß sind. Es handelt sich in allen drei Gruppen um die ADH-Dosierung von $504 \mu\text{E}$. Die erste stellt die Versuche mit Na^+ -arm ernährten Tieren, die zweite die Versuche mit normal ernährten Tieren, deren Äquivalente oberhalb der $+1 \sigma$ -Grenze lagen, und die dritte Gruppe stellt die Versuche mit einer Aldosteron-Infusion dar. Die Ausgangsnatriurese der Na^+ -arm ernährten Tiere lag bei $0,52 \pm 0,61 \mu\text{val/min}$. Die Ausgangsnatriuresen der beiden anderen Gruppen waren untereinander nicht signifikant verschieden, der Mittelwert lag bei $0,96 \pm 0,60 \mu\text{val/min}$. Der Unterschied zwischen den Na^+ -arm ernährten und den beiden anderen Gruppen ließ sich sichern ($p < 0,001$).

Wie Tab. 4 zeigt, grenzt der Anstieg der Natrium-Ausscheidung die Versuche an normal ernährten Tieren mit einer Infusion von Aldosteron deutlich von denen an Na^+ -arm ernährten Tieren ab.

Tab. 5 soll die Verhältnisse der Häufigkeit des Natriumanstiegs bzw. -abfalls bei normal ernährten, normal ernährten Tieren mit einer Aldosteron-Infusion, Na^+ -arm und Na^+ -reich ernährten Ratten veranschaulichen.

Tabelle 5

	Zahl der Versuche mit		Prozentuale Häufigkeit des Na ⁺ -Anstiegs
	Na ⁺ Anstieg	Na ⁺ Abfall	
Normal ernährt	105	78	57,5 %
Normal ernährt plus Aldosteron-Infusion	15	1	94 %
Na-arm ernährt	14	18	43,7 %
Na-reich ernährt	52	28	65 %

Statistische Bemerkungen:

Vergleich der Häufigkeitsverteilungen

normal/normal + Aldosteron	$\chi^2 = 8,12$	$p < 0,005$
normal/reich	$\chi^2 = 1,345$	$p < 0,3$
normal/arm	$\chi^2 = 1,615$	$p \approx 0,2$
arm/reich	$\chi^2 = 4,55$	$p < 0,05$

4.4: Versuche mit einer ADH-Infusion

Führt man ADH als Infusion von 25 $\mu\text{E}/\text{min}$ zu und vergleicht die so erhaltenen Volumendefizite mit denen der Stoßinjektionen gleicher Mengen von ADH, so findet man, daß bei großen (500 und 1000 μE) ADH-Mengen das Volumendefizit stark vergrößert ist (über 50 %), bei niedrigeren Dosierungen wird die Differenz zumindest kleiner, und im typischen Fall erhält man bei Infusion kleinere Werte als beim Stoß. Bei Infusion mit 12,5 $\mu\text{E}/\text{min}$ ist die Empfindlichkeitszunahme im hohen Dosisbereich nicht so stark, die Abnahme im niedrigen dafür verstärkt.

5. Diskussion

5.1. Zur Frage der Berechtigung des ADH-Wasser-Äquivalent-Begriffes

THORN zitiert im Handbuch der experimentellen Pharmakologie (1968) 52 verschiedene Testverfahren für ADH, die alle auf der antidiuretischen Wirksamkeit beruhen. Man möchte daraus schließen, daß das ideale Testverfahren noch nicht gefunden ist. Die einzelnen Tests unterscheiden sich hinsichtlich der Anaesthesie, der Hydrierungsrate, der Applikationsform des ADH und des Auswertungs-Indexes. Häufig wird der prozentuale Abfall der Diurese gegenüber der Ausgangsdiurese als Maß gewertet. Der Vergleich verschiedener Methoden mit der Varianz-Analyse zeigt, daß die Unterschiede nicht beträchtlich sind (JEFFERS et al. 1942, HOLLANDER et al. 1957, PAULISCH 1957). Eine Reihe von Befunden in der vorliegenden Arbeit sprechen für die von HOLLANDER et al. 1957 entwickelten theoretischen Vorstellungen, die davon ausgehen, daß die ADH-Wirkung zum einen von der Zahl der zu öffnenden Poren (nicht unbedingt mechanistisch vorzustellen), also der Ausgangsdiurese, abhängt und zum anderen von der Vorstellung, daß einer bestimmten Menge ADH stöchiometrisch eine bestimmte Anzahl von geöffneten Poren entspricht. In dieser Richtung können gewertet werden:

1. Die Linearität der Dosis-Wirkungskurve bis zu einer gewissen ADH-Dosis (wie auch GAUER und TATA 1966)
2. Die Abhängigkeit dieser Dosis von der Ausgangsdiurese, d. h. der Zahl der "geschlossenen Poren"
3. Die Unabhängigkeit der Dauer der Antidiurese von der Ausgangsdiurese bei submaximalen Dosen

Diese Ergebnisse können in einem Schema zusammengefaßt werden (Abb. 8).

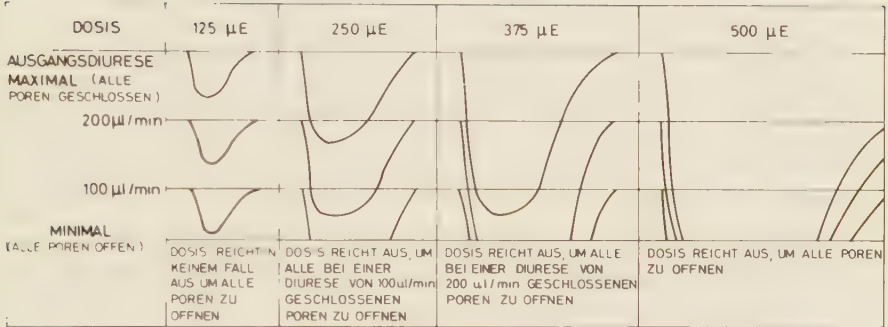


Abb. 8 Schematische Darstellung des Diureseverlaufs bei vier verschiedenen Dosierungen und drei verschiedenen Ausgangsdiuresen mit Deutung durch die "Porentheorie".

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß diese Verhältnisse nur für den Fall streng vergleichbarer Hydrierungszustände gelten, also für den Fall einer ausgewogenen Wasserbilanz. Hierin zeigt sich der Wert eines fortlaufenden Flüssigkeitersatzes für das biologische Testverfahren, wie er von BOURA und DICKER (1953) und GAUER und TATA (1966) vorgenommen wurde. Das gilt verstärkt für das narkotisierte Tier, das eines Teils seiner regulatorischen Reserven beraubt ist (AZIZ 1969).

Das von GAUER und TATA an der alkoholnarkotisierten Ratte gefundene Äquivalent ist beträchtlich größer (5 ml/ µE) als das an der wachen Ratte. Die Diskrepanz ließe sich vielleicht dadurch erklären, daß Alkohol nicht nur das endogene ADH, sondern auch hypothetische ADH-Antagonisten hemmt (GAUER), oder auch durch Kreislaufwirkungen des

Alkohols. Letztlich wäre auch eine direkte Wirkung des Alkohols an der Membran der Tubuluszelle zu diskutieren.

Die vorliegenden Überlegungen erhalten ihre Berechtigung durch die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des ADH, darüber hinaus interessiert natürlich noch, ob sich das Tier normalerweise im linearen Dosis-Wirkungsbereich befindet oder nicht. Geht man von den gefundenen Plasma-Werten an normal hydrierten Ratten aus (unter $4 \mu\text{E/ml}$ LITTLE und RADFORD 1964; $0,85 - 5,6 \mu\text{E/ml}$ AZIZ 1967), so wird man für den Regelfall Linearität bejahen. Andererseits konnten HERKEN et al. (1958) durch elektrische Reizung im Diencephalon sowie NIETHARD et al. (1969) durch Gabe von Parasympathicomimetica zeigen, daß die Ratte in der Lage ist, extreme Mengen (bis zu 40 mE/Std) an ADH auszuschütten. Hier liegt dann sicher keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung vor. So etwas wird wahrscheinlich nur bei Stress-Situationen, wie z. B. Blutverlust, oder bei extremer Dehydratation vorkommen.

5.2. Die Bedeutung des extrazellulären Raumes (E. Z. R.)

Exakte Untersuchungen über die Bedeutung von E. Z. R. -Veränderungen, die nicht über eine Veränderung der Kochsalzzufuhr hervorgerufen wurden, für die Empfindlichkeit der Niere gegenüber ADH liegen meines Wissens nicht vor.

Es gibt zahlreiche Untersuchungen über die Bedeutung der Kochsalzbelastung für die ADH-Empfindlichkeit (JACOBSON und KELLOGS 1955, HERKEN et al. 1958, WITTE 1961, SCHRÖDER et al. 1961), die im wesentlichen mit den hier erhobenen Befunden übereinstimmen. Experimentell besteht allerdings der Unterschied, daß in den zitierten Arbeiten während des Versuches mit NaCl-Lösungen hydriert wurde. Hier hingegen wurde mit Wasser hydriert, lediglich in den Tagen vor dem Versuch der Natriumgehalt der Nahrung variiert. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß es das Anliegen dieser Arbeit war, die Variationen nicht zu exzessiv werden zu lassen, um in einem physiologischen

Bereich zu bleiben. Zur Höhe der Hydrierungsraten sei erwähnt, daß nach BRUNNER et al. (1958) Ratten nach einer Durstphase bei plötzlich freiem Wasserangebot innerhalb von 15 Minuten freiwillig 12 - 18 ml Wasser trinken.

Für die Tatsache, daß der Zustand des E. Z. R. von ausschlaggebender Bedeutung für die Empfindlichkeit gegenüber ADH ist, können folgende Befunde in Betracht gezogen werden. Das Äquivalent ist bei ein und derselben Ausgangsdiurese um so kleiner,

1. je größer die Hydrierungsrate

und

2. je größer der Natriumbestand des Körpers ist.

Die gegenteiligen Bedingungen wirken empfindlichkeitssteigernd.

Es stellt sich nun die Frage, welche Größe maßgebend für die Empfindlichkeitsveränderung ist, das Volumen des extrazellulären Raumes oder seine Natriumkonzentration. Im Hinblick darauf, daß bei einem A/E-Quotienten unter eins mit Absinken der Natriumkonzentration gerechnet werden muß (MARTINO und EARLEY 1967), nicht dagegen bei NaCl-Belastung, beides aber zu einer Empfindlichkeitsabnahme führt, erscheint es am wenigsten widersprüchlich, wenn es das Volumen ist. Der erhöhte Natriumbestand des Körpers bei NaCl-Belastung wird dann wohl mittelbar über ein vergrößertes E. Z. R. -Volumen wirken. Diese Vorstellungen passen gut zu denen von BARTER et al. (1956) über die Regulation des Aldosterons. Sie konnten zeigen, daß die Aldosteron-Exkretion im Urin mit steigendem E. Z. R. abnahm, unabhängig von Veränderungen des intrazellulären Raumes und ebenso unabhängig von der Natriumkonzentration im Serum.

Der detaillierte Mechanismus der Empfindlichkeitsverstellung muß bei der benutzten Methodik im Dunkeln bleiben. Denkbar wären sowohl hypothetische ADH-Antagonisten (natriuretisches Hormon, diu-

retische Stoffe), als auch Veränderungen im peritubulären kolloidosmotischen Druck der Niere. Für Veränderungen im Abbau des ADH als Funktion des A/E-Quotienten sprechen die Befunde von TATA, die, in Abhängigkeit vom Hydrierungszustand, unterschiedliche Aktivitäten im Trypsin-Trypsinogen-System fanden. GAUNT et al. konnten 1957 zeigen, daß Cortison die ADH-Clearance erhöht. Letztlich sollte man in den Kreis seiner Überlegungen auch die bisher etwas vernachlässigte nervale Versorgung der Niere einschließen. BAHLMANN et al. (1967) konnten am Hund zeigen, daß bei Expansion des Intravasalvolumens durch eine Bluttransfusion die Natrium-Ausscheidung stark zunahm. Nach der Denervierung der Niere ließ sich die Natriurese nur noch in wesentlich geringerem Umfang nachweisen. Auf die Bedeutung einer intakten Innervierung der Leber für die Diurese konnten DENNHARDT und HABERICH (1969) hinweisen.

Gegen die Annahme, daß bei einem A/E-Quotienten unter eins die endogene ADH-Sekretion vergrößert ist, sprechen die Befunde von NIETHARD et al. (1969), die zeigen konnten, daß mit fallendem A/E-Quotienten die Hypophyse auf den gleichen Reiz weitaus weniger ADH freisetzt.

Ein wesentlicher Einfluß des Aldosterons auf die antidiuretische Wirksamkeit des ADH, wie ihn SCHMITT (1967) an narkotisierten NaCl-beladenen Hunden fand, ließ sich im normosalämischen Bereich nicht nachweisen. SCHMITT fand, daß bei Aldosteronverarmung ADH diuretisch wirkt. Bei den natriumreich ernährten Tieren ließ sich dieser Befund mit ganz wenigen Ausnahmen nicht erheben. Bei dieser Vorstellung wäre auch das Phänomen der verzögerten Wasserausscheidung bei der NNR-Insuffizienz noch schlechter zu klären. Eine Empfindlichkeitssteigerung durch eine Aldosteron-Infusion ließ sich nur bei 504 μ E nachweisen. PETERS (1959) fand eine solche ebenfalls bei 1000 μ E. SCHRÖDER et al. (1961) konnten keine Beeinflussung feststellen. Die Bedeutung des Aldosterons für die Elektrolytveränderungen soll im nächsten Absatz diskutiert werden.

5. 3. Die Elektrolytveränderungen und das Aldosteron

Daß starke Erhöhungen der Natriumausscheidung in der in § 4. 1. 4. dargestellten Form eine Herabsetzung des ADH-Wasser-Äquivalents bewirken, ist verständlich, da das Überangebot an Natrium im distalen Tubulus und in den Sammelrohren zu einer Behinderung der Wasserrückresorption führt. In diesem Sinne ist wohl auch Tab. 3 zu interpretieren. Die Tatsache, daß bei den über der Norm liegenden Äquivalenten der Abfall der osmotischen Ausscheidung stärker ins Gewicht fällt als der der Natriumausscheidung, läßt sich wohl so deuten, daß die Harnstoff-Ausscheidung als wesentlichster Bestandteil der nicht-NaCl-Ausscheidung eine Funktion des Harnflusses ist (SHANNON 1938 und CAPEK et al. 1966). Somit fällt bei den Versuchen, deren Äquivalente über der Norm liegen, die Harnstoff-Ausscheidung stärker ab, da der Harnfluß unter der antidiuretischen Phase stärker abgesunken ist.

Für die starke Streuung der Natrium-Ausscheidung in der Kontrollperiode müssen wohl auch individuelle Unterschiede herangezogen werden. Weiterhin sind Gewöhnungseffekte zu diskutieren. PETERS (1958) fand, daß die Natriumausscheidung unter einem Wasserstoß von 18 ml pro Ratte abnahm, wenn die Tiere in den Tagen vor dem Versuch bereits mit Wasserstößen behandelt waren.

Der Befund, daß auch große Natriumausscheidungen bei entsprechend hoher Ausgangsdiurese nicht zu einer Beeinträchtigung der ADH-Empfindlichkeit führen, steht in Einklang mit ORLOFF et al. (1958), die zeigen konnten, daß bei Ansteigen der osmotischen Clearance und gleichzeitigem Anstieg der Frei-Wasser-Clearance die Abnahme der Frei-Wasser-Clearance nach ADH zunimmt.

Für den Befund der Tab. 2, nämlich daß bei gleicher Ausgangsdiurese die osmotische Ausscheidung umso niedriger ist, je höher die Infusionsrate, gibt es wohl keine rechte Erklärung, außer daß man darin den Versuch des Organismus erblicken kann, osmotische Substanz einzusparen, um der Hypotonie zu entgehen.

Der natriuretische Effekt des ADH, den u. a. HERKEN et al. (1958) bei höheren Dosierungen nachweisen konnten, trat in diesen Versuchen nicht regelmäßig auf. Dosen unter 100 μ E ADH machten nicht seltener eine Natriurese als solche von 1000 μ E. Man könnte daraus schließen, daß die Natriurese nicht unmittelbar vom ADH abhängt, sondern entweder von einer Interaktion mit der Aldosteron-Wirkung und/oder von den durch das ADH im E. Z. R. gesetzten Veränderungen abhängt.

Bei einer teleologischen Betrachtung der Zusammenwirkung von Aldosteron und ADH sollte man in bezug auf die Volumenregulation einen Synergismus fordern. Dieser ließ sich nur bedingt in den Versuchen nachweisen. Bezüglich der Osmoregulation wäre ein Antagonismus sinnvoll. Ein solcher wurde von einer Reihe von Autoren gefunden (GAUNT et al. 1957, HERKEN et al. 1958, PETERS 1958, BARNAFI et al. 1960, CRABBE 1962). In dieser Arbeit konnte ein solcher Antagonismus erstmals auch für kleinere Dosierungen nachgewiesen werden.

Die Empfindlichkeitssteigerung bei den Natrium-arm ernährten Tieren läßt sich aus folgenden Gründen wohl nicht allein auf eine erhöhte Aldosteron-Produktion zurückführen. Zwar ist in beiden Fällen die Höhe der Natrium-Ausscheidung während der Ausgangsdiuresen mehr oder weniger stark in Abhängigkeit vom Harnfluß herabgesetzt, unter der Antidiurese zeigt sich aber hingegen der in Tab. 4 dargestellte Unterschied. Weiterhin ist wohl nicht mit einem so hohen Aldosteron-Spiegel bei Natrium-arm ernährten Tieren zu rechnen, wie er durch die vorgenommene Infusion (500 γ /Std) bei den normal-ernährten Tieren erreicht wurde. Da man aber selbst bei einem solchen hohen Aldosteron-Spiegel keine so starke Empfindlichkeitsveränderung findet wie bei den Natrium-arm ernährten Tieren, ist es wohl naheliegend, noch andere Faktoren dafür verantwortlich zu machen.

5. 4. Wirkungsunterschiede zwischen der Gabe von ADH als Stoßinjektion und als Infusion

Hier soll noch kurz auf die in § 4. 4. dargelegten Ergebnisse eingegangen werden. Für eine genauere Beurteilung der Abbauvorgänge ist die benutzte Methodik überfordert, so daß das Folgende nur als Hinweis gemeint ist. Der Vergleich des Effektes einer ADH-Infusion mit einer ADH-Stoßinjektion fällt unterschiedlich aus bei verschiedenen Infusionsraten und verschiedenen Dosierungen. Dieser Befund läßt sich zwanglos durch zwei verschiedene Abbau-Mechanismen erklären, deren Wirkungsoptima in verschiedenen Bereichen liegen. Man könnte hier an eine Inaktivierung durch das Plasma und die Ausscheidung durch die Niere denken. Bei 1000 μ E als Stoß geht mehr Aktivität über die Niere verloren als bei einer Infusion. Bei 30 - 60 μ E hingegen ist der Stoß wirksamer, da hier das Plasma nicht so stark inaktivieren kann wie bei der gleichen Gabe von ADH über eine längere Zeit. Man kann sich so erklären, wie es zu den in der Literatur beträchtlich schwankenden Werten der ADH-Clearance bei unterschiedlicher Methodik kommt (LAUSON 1967, AZIZ 1968). Weiterhin ist in diesen Befunden ein Hinweis dahingehend zu erblicken, daß für den Hydrierungszustand nicht nur die von der Hypophyse sezernierte Menge an ADH bestimmend ist, sondern auch die Frequenz der Ausschüttung, wie AZIZ (1969) überzeugend nachweisen konnte.

6. Zusammenfassung

1. Ratten erhalten operativ einen Dauerkatheter in die Vena cava inf. und in das Duodenum. So gelingt es später, am wachen, nicht narkotisierten Tier durch enterale Hydrierung eine Diurese und durch intracavale Applikation von ADH Antidiuresen zu erzeugen.
2. Die Beziehung zwischen ADH-Dosis und Wirkung (Volumendefizit) kann als S-förmig beschrieben werden mit einem annähernd linearen Teil. Der lineare Bereich ist um so kleiner, je geringer die Ausgangsdiurese ist.
3. Das ADH-Wasser-Äquivalent liegt beim wachen Tier in der Größenordnung von $10 \mu\text{l} / \mu\text{E}$.
4. Die Empfindlichkeit der Niere gegenüber exogenem ADH nimmt ab, wenn das Verhältnis des Urinflusses zur Hydrierungsrate < 1 ist. In gleicher Weise wirkt eine Natrium-reiche Diät.
5. Die gegenteiligen Bedingungen (Urinfluß zu Hydrierungsrate > 1 ; Natrium-arme Diät) sowie eine Aldosteron-Infusion wirken empfindlichkeitssteigernd.
6. Bei Versuchen, deren Äquivalente unter der Norm liegen, ist die Natrium-Ausscheidung unter der antidiuretischen Phase stark erhöht; bei solchen über der Norm ist Gegenteiliges zu beobachten.
7. In bezug auf die Natrium-Ausscheidung besteht zwischen ADH und Aldosteron ein Antagonismus.
8. Es wird die Berechtigung des ADH-Wasser-Äquivalents diskutiert und unter der Bedingung einer ausgewogenen Wasserbilanz auch beim wachen Tier als berechtigt angesehen.
9. Es werden die Beziehungen zwischen der Größe des E. Z. R. und der Empfindlichkeit der Niere gegenüber ADH diskutiert.
10. Unterschiedliche Ergebnisse zwischen ADH-Stoßinjektionen und ADH-Infusionen lassen vermuten, daß es zwei verschiedene Abbaumechanismen mit unterschiedlichen Wirkungsoptima gibt.

7. Literaturverzeichnis

AMES, R. A. and H. B. VAN DYKE

Antidiuretic hormone in the serum or plasma of rats.
Endocrinology 50, 350 (1952)

AZIZ, O., F. J. HABERICH und P. E. NOWACKI

Technik der Dauerkatheterisierung der Vena portae und der
Vena cava caudalis an der wachen Ratte.
Naturwissenschaften 23, 557 (1964)

AZIZ, O.

Versuche am gekreuzten Kreislauf mit wachen Ratten.
1. Methodik und orientierende Untersuchungen über die
humorale Übertragbarkeit verschiedener Diuresezustände.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 311, 342 (1969)

AZIZ, O.

Versuche am gekreuzten Kreislauf mit wachen Ratten.
11. Endogene Sekretion und Plasmakonzentration von ADH.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 311, 355 (1969)

AZIZ, O.

Versuche am gekreuzten Kreislauf mit wachen Ratten.
111. Clearance und Verteilungsraum von exogenem und
endogenem ADH.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 311, 373 (1969)

BAHLMANN, J., S. J. McDONALD, J. G. DUNNINGHAM and
H. E. DE WARDENER

The effect on urinary sodium excretion of blood volume
expansion without changing the composition of blood in
the dog.
Clin. Sci. 32, 403 (1967)

BARNAFI, L., R. ROSAS, M. DE LASTRA and H. CROXATTO

Influence of oxytocin and vasopressin on sodium-
retaining activity of aldosterone in the rat.
Am. J. Physiol. 198, 255 (1960)

BARTHER, F. C., G. W. LITTLE, L. E. DUNCAN, J. K. BARBER,
C. DELEA

The regulation of aldosterone secretion in man. -
The role of fluid volume.
J. clin. Invest. 35, 1306 (1956)

BOURA, A. and S. E. DICKER

An apparatus for the maintenance of a constant water-load and the recording of urine flow in rats.
J. Physiol. 122, 144 (1953)

BRUNNER, H., G. KUSCHINSKY und G. PETERS

Die Wasserdurese und ihre Begrenzung nach ein- und mehrmaliger oraler Gabe von Wasser bei der Ratte.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 233, 1 (1958)

BRUNNER, H., G. KUSCHINSKY und G. PETERS

Die Verteilung von Wasser, Na und K im Organismus der Ratte nach einer großen oralen Wassergabe.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 233, 17 (1958)

BUCHBORN, E.

Ein quantitativer biologischer Adiuretin-Nachweis an der Kröte.
Z. exp. Med. 125, 614 (1955)

CAPEK, K., G. FUCHS, G. RUMRICH und K. J. ULLRICH

Harnstoffpermeabilität der corticalen Tubulusabschnitte von Ratten in Antidiurese und Wasserdurese.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 290, 237 (1966)

CRABBE, J.

The role of aldosterone in the renal concentration mechanism in man.
Clin. Sci. 23, 39 (1962)

DENNHARDT, R. et F. J. HABERICH

Influence de la pression intra-intestinale et de l'adiurétique (ADH) sur l'absorption de l'eau et de ClNa, étudiée par une méthode de la perfusion intestinale chez le Rat éveillé
J. de Physiol. 61, suppl. 2, 262 (1969)

GAUER, O. H. and P. S. TATA

Vasopressin studies in the rat.
11. The amount of water reabsorbed by the rat kidney after a single i. v. injection of vasopressin: The vasopressin-water-equivalent.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 290, 286 (1966)

GAUER, O. H. and P. S. TATA

Vasopressin studies in the rat:

IV. The vasopressin-water-equivalent and vasopressin clearance by the kidney.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 298, 241 (1968)

GAUNT, R., W. LLOYD and J. J. CHART

The adrenal-neurohypophysial interrelationship, in:
The Neurohypophysis, p. 233

Butterworths Scientific Publications 1957

HABERICH, F. J., O. AZIZ und P. E. NOWACKI

Über einen osmorezeptorisch tätigen Mechanismus in
der Leber.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 285, 73, (1965)

HABERICH, F. J.

Osmoreception in the portal circulation.

Fed. Proc. 27, 1137 (1968)

HABERICH, F. J., R. DENNHARDT und W. OHM

Die Ausschaltung der Leberäste des N. vagus an der
wachen Ratte und ihr Einfluß auf die hepatogene Diurese.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, R 96 (1969)

HARIG, G.

Über den Nachweis einer Urinsekretionsrhythmik von
kurzer Periodendauer an der wachen Ratte.

Dissertation, Freie Universität Berlin 1967

HERKEN, H., J. NATZSCHKA und G. SENFT

Die Wirkung elektrischer Reizungen im Zwischenhirn
auf den Salz- und Wasserhaushalt.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.

Pharmak. 237, 344 (1959)

HOLLANDER, W., T. F. WILLIAMS, C. FORDHAM and L. WELT

A study of the quantitative relationship between
antidiuretic hormone (vasopressin) and the renal
tubular reabsorption of water.

J. clin. Invest. 36, 1059 (1957)

JEFFERS, W. A. , M. M. LIVEZY and J. A. AUSTIN

A method of demonstrating an antidiuretic
action of minute amounts of pitressin:
Statistical analysis of results.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 50, 184 (1942)

JACOBSON, H. N. and R. H. KELLOG

Isotonic NaCl-diuresis in rats.
Antidiuresis and chloruresis produced by posterior
pituitary extracts.
Am. J. Physiol. 184, 376 (1956)

LAUSON, H. D.

Metabolism of antidiuretic hormones.
Am. J. Med. 42, 713 (1967)

LITTLE, J. B. and E. P. RADFORD

Bioassay for antidiuretic activity in blood of
undisturbed rats.
J. appl. Physiol. 19, 179 (1964)

MARTINO, J. A. and L. E. EARLEY

The effects of infusion of water on renal hemodynamics
and the tubular reabsorption of sodium.
J. clin. Invest. 46, 1229 (1967)

MORAN, W. H. , W. A. SHUAYB and B. ZIMMERMANN

The relationship of antidiuretic hormone secretion
to surgical stress.
Surgery 56, 999 (1964)

NIETHARD, F. , O. AZIZ und F. J. HABERICH

Über die durch Parasympathicomimetica provozierte
antidiuretische Reaktion der wachen und alkoholnarko-
tisierten Ratte.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, R 94 (1969)

ORLOFF, J. , H. N. WAGNER and D. G. DAVIDSON

The effect of variations in solute excretion and
vasopressin dosage on the excretion of water in
the dog.
J. clin. Invest. 37, 458 (1958)

PAULISCH, G.

Untersuchungen über die biologische Bestimmung von
Adiuretin an der Ratte.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 264, 314 (1957)

PETERS, G.

Einfluß von NNR-Hormonen auf die Vasopressin-Wirkung
bei der Wasserdurese intakter Ratten.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.

Pharmak. 235, 344 (1958/59)

SCHMITT, G. H.

Vasopressin-aldosterone interrelationships in diuresis
and antidiuresis-relevance to space travel.

Aerospace Medicine 38, 838 (1967)

SCHRÖDER, R., C. MEYER-BURGDORFF, D. ROTT und O. BRAHMS

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von
ADH, Hypertensin und Renin auf die renale Wasser-
und Elektrolytausscheidung der Ratte.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.

Pharmak. 240, 285 (1961)

SHANNON, J. A.

Renal reabsorption and excretion of urea under
conditions of extreme diuresis.

Am. J. Physiol. 123, 182 (1938)

TATA, P. S. and R. BUZALKOV

Vasopressin studies in the rat.

111. Ethanol and ADH-Secretion due to Pain.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 290, 294 (1966)

TATA, P. S. and GAUER, O. H.

Vasopressin studies in the rat.

1. A sensitive bioassay for exogenous vasopressin.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 290, 279 (1966)

TATA, P. S. und H. J. WICKE

Das Verhalten von antidiuretischer Aktivität, Trypsin
und Trypsininhibitoren im Plasma der Ratte bei der durch
Wasseraufnahme aus dem Darm ausgelösten Diurese.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, R 50 (1968)

THORN, N. A.

Influence of ADH on the kidneys, in:
Handbook of Experimental Pharmacology,
sect. XXIII, p. 417
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1968

VORHERR, H.

Factors influencing the sensitivity of rats under
ethanol anaesthesia to ADH.
Endocrinology 82, 218 (1968)

WITTE, E., H. REINECK und O. H. GAUER

Antidiurese und Diurese nach kleinen Tonephin-Gaben
bei der Ratte abhängig vom oralen NaCl-Angebot.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 262 (1961)

WISEMANN, G.

Absorption from the intestine.
Academic Press, London and New York, 1964.

Mein Dank gilt den Herren Professoren

Dr. med. F.-J. Haberich

und Dr. med. O. Aziz

für die Überlassung des Themas sowie

für die wertvolle Unterstützung in prak-

tischen und theoretischen Fragen.

8. Lebenslauf

Am 27. Februar 1945 wurde ich, Hans-Peter Erich Vogel, als Sohn des Kaufmanns Erich Vogel und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Becker, in Neuruppin geboren.

Im September 1945 zogen wir nach West-Berlin.

Von 1951 - 1957 besuchte ich die Grundschule. Anschließend wechselte ich auf den altsprachlichen Zug des Arndt-Gymnasiums in Berlin-Dahlem, wo ich 1964 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin, wo ich im Frühjahr 1965 die naturwissenschaftliche und im Herbst 1966 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Im Frühjahr 1967 wurde ich in die Studienstiftung des deutschen Volkes aufgenommen.

Im November 1967 begann ich mit dem experimentellen Teil für die vorliegende Arbeit im Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin, über deren Ergebnisse ich auf der Frühjahrstagung der deutschen Physiologischen Gesellschaft März 1969 in Mainz referieren konnte.

Die klinischen Semester absolvierte ich ebenfalls an der Freien Universität Berlin.

Im Februar 1970 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Vom 1. 4. - 31. 7. 1970 war ich als Medizinalassistent an der Städtischen Kinderklinik Berlin-Charlottenburg tätig.

